

〔原著〕 松本歯学 18 : 117~122, 1992

key words: スクアラン - 組織反応 - ラット

## ラットの皮下組織内に埋入した スクアランに対する組織反応

川上敏行, 安東基善, 吉河 靖, 宇治英世,  
長谷川博雅, 枝 重夫

松本歯科大学 口腔病理学教室 (主任 枝 重夫 教授)

### Tissue Reactions to Squalane Embedded Subcutaneously in Rats

TOSHIYUKI KAWAKAMI, MOTOYOSHI ANTOH, YASUSHI YOSHIKAWA,  
HIDEYO UJI, HIROMASA HASEGAWA and SHIGEO EDA

*Department of Oral Pathology, Matsumoto Dental College  
(Chief : Prof. S. Eda)*

#### Summary

Tissue reactions to subcutaneously embedded squalane fluid were histopathologically investigated, using twenty six female adult SD rats. The experimental periods ranged from one day to six weeks. The results are as follows:

- 1) No abnormalities appeared in the entire body of all experimental rats compared with the control animals by macroscopic observations during the experimental periods.
- 2) Histopathologically, granulation tissue formation with a slight inflammatory cell infiltration was elicited by the squalane fluid, although no degeneration and necrosis were recognized in the embedded area.
- 3) Some of the squalane were phagocytosed by macrophages in the granulation tissue, and no encapsulation was observed.
- 4) Accordingly, these data lead us to believe that squalane fluid is usable as a drug carrier inside the body.

#### 結 言

スクアラン (Squalane :  $C_{30}H_{62}$ ) は, コレステロール生合成過程の中間体であり, 自然界ではサ

メ類の肝油に多く含まれている。しかし, ヒトの皮脂腺におけるその生合成系ではスクアレン (Squalene) にまでしか合成されないため, これの水素飽和型のスクアランは生体内に生理的には存在し得ない。しかし, これが化学的に安定な物質であり, 最近その合成が容易になったこと, およびその安全性が確認されたため主として化粧品

---

本論文の要旨は, 第34回松本歯科大学学会総会 (平成4年6月13日) において発表された。(1992年4月24日受理)

の基剤として利用されるようになった(森川, 1974<sup>12)</sup>). さらに, 医療の場においても, とくに皮膚科領域で関心がもたれるに至った. しかし, 皮膚表面に応用するものとしての検証が大部分であり(岩田ら, 1979<sup>9)</sup>; 梅崎ら, 1983<sup>10)</sup>; Davis, 1976<sup>1)</sup>; Richer and Schäfer, 1982<sup>14)</sup>), この生体内での動態あるいは為害性などについての全容は未だ解明されていない. そこで著者らは, このスクアランに歯科用薬剤の基剤としての用途を想定し, 生体に及ぼす影響を検討した. すなわち, これをラットの背部皮下組織内に埋入し, その後の消長と組織反応について病理組織学的に検索したところ, 若干の知見が得られたのでその概要を報告する.

### 材料と方法

実験動物：体重約100 g, 4週齢のSD系の雌性ラットを約1週間観察飼育した後, そのうちから健康と思われるもの26匹を実験に供した.

実験方法：実験群22匹に対しては, 投与に先立ち, ベントバルビタール・ナトリウム注射液の腹腔内注射による全身麻酔を施し, ラットを実験台に固定した. 背部の手術野を毛刈バサミで剃毛した後, 酒精綿で拭掃した. 注射筒および注射針を用いて皮下組織内に, ネオ製薬工業株式会社より提供されたスクアラン0.5 mlを注入した. 以後, 金属性のラット用ケージ内でマウス・ラット用固形飼料MF(オリエンタル酵母株式会社)と飲料水を自由に摂取できるようにした環境下において飼育した. 実験期間は, 最短1日から最長6週までのものを設けた. 期間別の例数については表1に示す. なお, 4匹にたいしては対照群として無処置のまま観察飼育を続けた.

表1：実験期間とその例数

期間(日)	1	3	7	14	21	28	42	計
例数	2	4	5	3	3	3	2	22

病理組織学的検索：実験群のラットからスクアランの埋入部を周囲組織と共に一塊として摘出し, 10%ホルマリンに浸漬固定後, アルコール系列で脱水し, パラフィン包埋切片を作製した. これにヘマトキシリン-エオシン(H-E)染色を施して

鏡検した.

### 結 果

1. 全身の所見：実験期間中のラットの全身状態は, 実験群および対照群の両者ともきわめて良好であった. すなわち, 対照群のラットと比較して, 実験群での摂餌量および体重の増加などは有意の差がなかった. また, 体毛における油毛の発現および糞尿中への油状物質の排泄なども肉眼的には確認されなかった.

2. 病理組織学的所見：皮下組織内に埋入したスクアランは, 組織学的標本の上では空隙として観察された. それは1日後においてすでにその周囲に菲薄な肉芽組織が出現し, さらに内部に向かってそれを分割するように増殖し始めていた(図1). しかし, 組織細胞の壊死は観察されず, 炎症性の反応についても軽度であった. また浸潤細胞としては慢性炎症を特徴づける細胞が主体で, 好中球の浸潤はほとんど観察されなかった. 3日後になると埋入したスクアランのかなりの部分が増殖した肉芽組織によって大小さまざまな分割され(図2), そこに介在する肉芽組織内には, 充血した小血管が豊富であった(図3). この時期になると増殖細胞内にマクロファージが出現し一部ではスクアランを貪食しているものもあった(図4). 埋入後1週間になると肉芽組織を構成する炎症性細胞はかなり消退し, その主体は線維芽細胞とマクロファージとなった. マクロファージに貪食されたスクアランは小空隙として観察され, 泡沫細胞状を呈していた(図5). 詳細に観察するとスクアランの存在を示す大小多数の空隙はかなり小分割されていた. また, 個体によってはその周囲にきわめて粗な組織の増生が観察された(図6). なお, 膠原線維の形成はほとんど認められなかった. これらの傾向は以後6週後までの範囲においてはあまり経時的な変化はなかった(図7, 8). なお今回の実験において, いずれの時期にも異物巨細胞の出現はなく, 埋入したスクアランを被包するような膠原線維も形成されなかった.

### 考 察

スクアランはその物性, とくに熱安定性, 化学的安定性, 適度の粘性と湿潤性などの点から, 現在では化粧品やその基剤(森川, 1974<sup>12)</sup>; 梅崎ら,

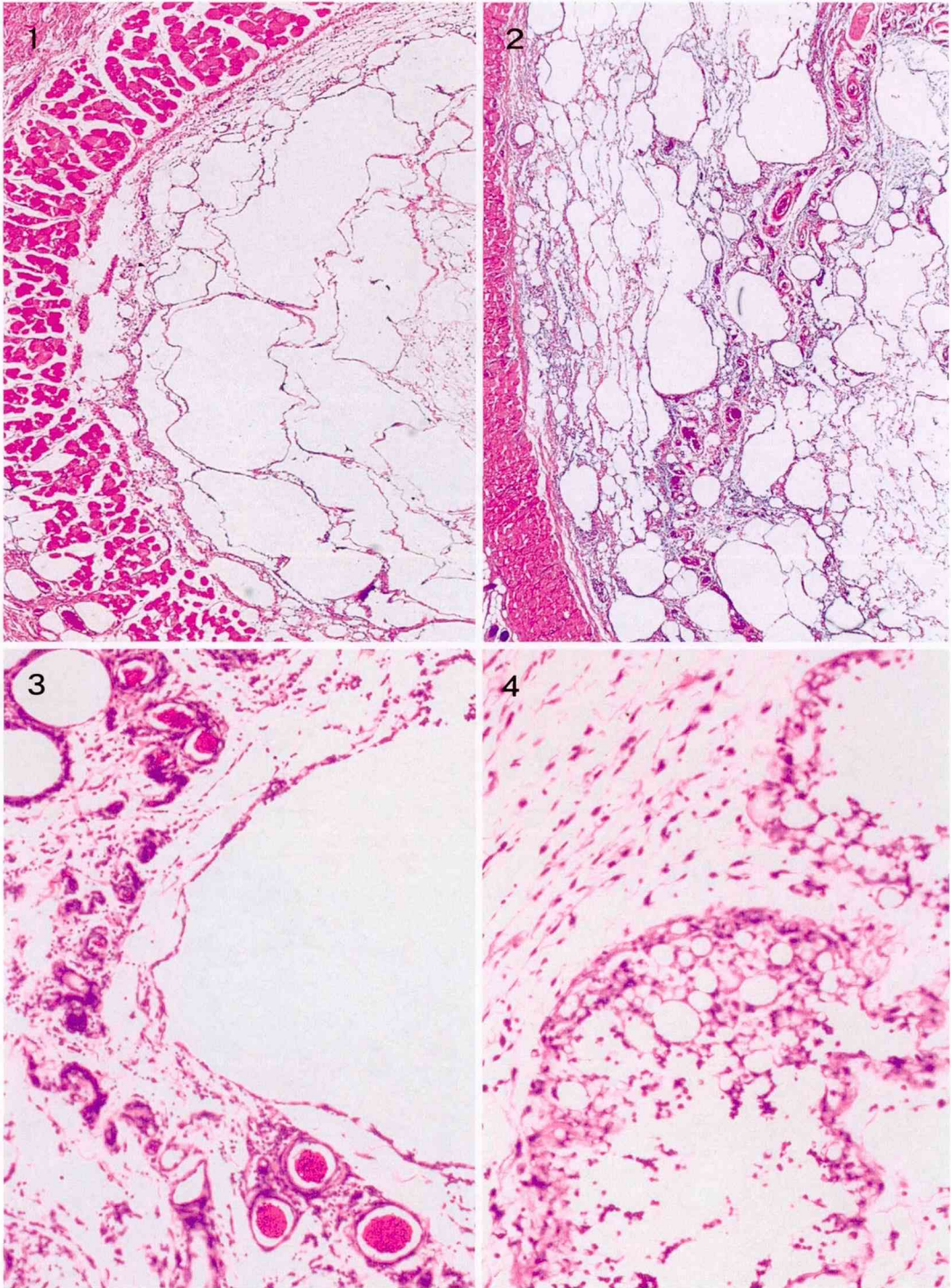


図1：スクアランを分割する肉芽組織（1日後，×40）  
図2：活発に増殖する肉芽によって分割が進む（3日後，×20）  
図3：肉芽組織内の充血・拡張した血管（3日後，×100）  
図4：マクロファージによるスクアランの貪食（3日後，×130）



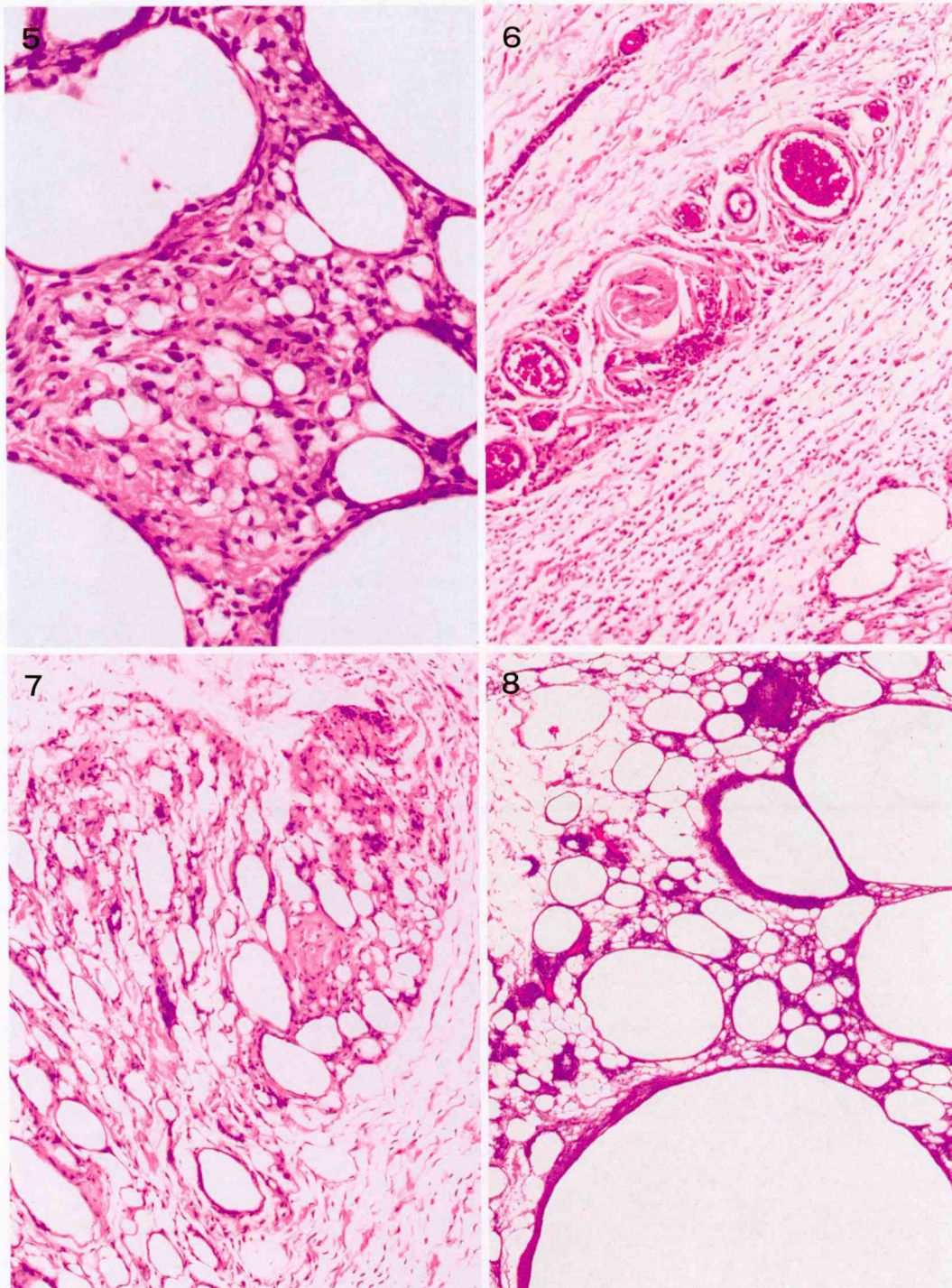


図5：泡沫状を呈したマクロファージ（1週後，×200）

図6：周囲に増殖した粗な結合組織（2週後，×100）

図7：スクアランは肉芽によって貪食処理されている（4週後，×100）

図8：貪食によりかなり小さく分割されている（6週後，×40）

1983<sup>6)</sup>), さらにガスクロマトグラフの固定相, 工業用のオイルなどとして活用されている。また, 最近では医療用として油症の原因物質である PCB (Polychlorinated biphenyl) や PCDF (Polychlorinated dibenzofuran) などの排泄促進剤としても検討されつつある (吉村ら, 1985<sup>17)</sup>; 榎本ら, 1985<sup>6)</sup>; 神村と吉村, 1987<sup>9)</sup>; 堀ら, 1987<sup>2)</sup>)。しかし, その利用方法が限られているため, その安全性の検証方法としては, 経皮吸収性についてのもとの経口投与によるものに限られており (神村ら, 1989<sup>5)</sup>; Oguri, et al. 1987<sup>13)</sup>; 吉村ら, 1985<sup>17)</sup>), これを生体の内部に埋入した後の組織学的検索結果についての報告は著者らの調査した限りではみられなかった。

さて, 最近では医療の現場において各種の化学的に合成された物質が生体内に应用されている。しかし, それを生体の内部に应用する場合には生体に対して為害性を示さないことが最重要条件であるが, さらに化学的に安定な物質で, とくに酸化・還元に対して強い抵抗性があること, イオンを溶出しないこと, および化学的に純粋なものが得られることなどが必要とされる。今回の実験でまず明らかになったことは, 背部皮下組織内への埋入後における飼育期間中には, 肉眼的になんらの異常所見が確認されなかったことである。また, スクアランの埋入部における組織反応として肉芽組織の増生が観察されたが明らかな被包化は認められず, 一部がマクロファージによって貪食されていた。このことはこの物質が生体にとって強い為害作用のないことを示すものである。さらにスクアランの貪食はマクロファージによってのみ行われ, 異物巨細胞の出現をみなかったことは, スクアランが比較的簡単に貪食処理されるためと考えられた。今回の実験ではその期間が最長で6週間までしか検索していないので, 埋入したスクアランの生体内でのその後の挙動については不明である。しかし, 神村ら (1989)<sup>5)</sup>によって, 経口的に投与されたスクアランの一部は消化管から吸収されて, 体毛, 皮膚, および肝に分布し, さらに体毛と皮膚からの排泄が確認されている。また, 生体に应用されている高分子化合物のひとつであるジメチルポリシロキサン (シリコン) を同様にラットの皮下組織内に埋入した著者らの一連の研究 (川上ら, 1979<sup>10)</sup>; 川上, 1984<sup>7)</sup>; Kawakami

et al. 1987<sup>9)</sup>; Kawakami & Eda, 1988<sup>8)</sup>; 川上ら, 1989<sup>11)</sup>)では, 埋入部に増殖した肉芽組織内のマクロファージによって貪食され, また一部は血液中に移行した後主として糞中に排泄されることが分かっている。したがって, 今回の実験で確認された貪食像は, その生体外への排泄の端緒としてみることが出来よう。以上の如く, ラットの背部皮下組織内に埋入したスクアランに対する組織反応についての今回の病理組織学的検索結果では, とくに生体に為害作用は発現しないことが判明した。したがって更なる検討が必要であると思われるが, スクアランが生体の内部に应用される薬剤の基剤としての所用性質を有していることが示唆された。

### 総括と結論

ラットの皮下組織内にスクアランを埋入し, それに対する組織反応を検索し次の結論を得た。

- 1) 全身的な異常所見は認められなかった。
- 2) 病理組織学的に, 埋入部にはそれを分割するように肉芽組織が形成されるが, 組織の壊死は認められず, また炎症性の反応もきわめて軽度であった。
- 3) スクアランの一部は肉芽組織中のマクロファージによって貪食されており, 線維性組織による被包化はみられなかった。
- 4) 以上, スクアランは病理組織学的に生体為害性はほとんどないことから, 生体内に应用する薬剤の基剤としての可能性が示唆された。

### 文 献

- 1) Davis, T. R. (1976) Polysynlane: a novel synthetic substitute for squalane. *Cosmetics and Toiletries*, **91**: 33-34.
- 2) 堀伸二郎, 尾花裕孝, 榎本 隆 (1987) PCDFs 中毒サルに対するスクアランの治療に関する研究. *福岡医誌*, **78**: 281-285.
- 3) 岩田祐平, 中嶋啓介, 太田三郎 (1979) スクアランの経皮吸収性. *粧技誌*, **13**: 71-80.
- 4) 神村英利, 吉村英敏 (1987) 油症原因物質の排泄促進. *福岡医誌*, **78**: 266-289.
- 5) 神村英利, 古賀信幸, 小栗一太, 吉村英敏 (1989) イヌにおけるスクアランの体内動態と安全性. *福岡医誌*, **80**: 269-280.
- 6) 榎本 隆, 堀伸二郎, 尾花裕孝 (1985) PCDFs 中毒サルに対する 13-cis retinoic acid およびスク

- アランの治療に関する研究。福岡医誌, 76 : 190—195.
- 7) 川上敏行 (1984) シリコン・オイル加ヨードホルム・水酸化カルシウムペースタの組織内埋入に関する実験的研究—とくにペースタの吸収とペースタによる石灰化について。歯科学報, 84 : 1563—1593.
  - 8) Kawakami, T. and Eda, S. (1988) Excretion of silicone oil in rat subcutaneous tissue. *Med. Sci. Res.* 16 : 837.
  - 9) Kawakami, T., Nakamura, C., Hasegawa, H. and Eda, S. (1987) Fate of <sup>14</sup>C-labelled dimethylpolysiloxane (silicone oil) in a root canal filling material embedded in rat subcutaneous tissues. *Dent. Mater.* 3 : 256—260.
  - 10) 川上敏行, 中村千仁, 林 俊子, 枝 重夫, 赤羽章司 (1979) ヨードホルム・水酸化カルシウムペースタ (糊剤根管充填剤ビタベックス) の組織埋入に関する実験的研究 第1報 病理組織学的検索。松本歯学, 5 : 35—44.
  - 11) 川上敏行, 中村千仁, 宇治英世, 長谷川博雅, 枝重夫 (1989) ラットの皮下組織内に埋入した根管充填材中のシリコン・オイルの動態。松本歯学, 15 : 167—172.
  - 12) 森川藤鳳 (1974) 化粧品の基本処方。皮膚臨床, 16 : 849—858.
  - 13) Oguri, K., Kamimura, H., Koga, N., and Yoshimura, H. (1987) Mechanisms for stimulated fecal excretion of 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran in rats by treatment with squalane and liquid paraffin. *Chemosphere*, 16 : 1707—1712.
  - 14) Richer, E. and Schäfer, S. G. (1982) The effect of squalane on the absorption of dietary cholesterol by the rat. *Res. Exp. Med. (Berl)*. 180 : 189—191.
  - 15) Richter, E., Schäfer, S. G., and Fichtl, B. (1983) Stimulation of the faecal excretion of 2, 4, 5, 2', 4', 5', -hexachlorobiphenyl in rats by squalane. *Xenobiotica* 13 : 337—343.
  - 16) 梅崎典良, 山上和子, 岡元孝二, 小倉良平, 中村康寛, 森川藤鳳, 百武 忍 (1983) スクアランの in vitro 経皮吸収性。久留米医誌, 46 : 1048—1053.
  - 17) 吉村英敏, 上村英利, 小栗一太, 左伯清太郎 (1985) 高毒性2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran (PenCDF) のラット糞中排泄に及ぼすスクアランの効果。福岡医誌, 76 : 184—189.